



Современные представления о диагностике изменений глазного дна при АГ.

1. Жалалова Д.З.

Received 28th Sep 2023,

Accepted 28th Oct 2023,

Online 2nd Nov 2023

Самаркандский государственный
медицинский университет¹

Annotation: Существует определенное расхождение во мнениях относительно правильного метода исследования для визуализации поражений при ГР. Например, доказано, что обычная фундоскопия имеет ограниченную дополнительную ценность при ГР из-за значительных различий между наблюдателями. Более того, фундоскопия может быть не подходящей для выявления незначительных изменений. Маэстри и соавт. сравнили использование прямой офтальмоскопии с использованием микроденситометрического метода при оценке сосудистой вазоконстрикции с выраженностью в виде отношения артериовенозного диаметра (AVR).

Key words: Их исследование показало, что полуавтоматизированная микроденситометрия более полезна при диагностике ранних сосудистых изменений, чем стандартная офтальмоскопия. Высокая надежность этого метода обусловлена минимальной межнаблюдательной и внутринаблюдательной изменчивостью.

Существует определенное расхождение во мнениях относительно правильного метода исследования для визуализации поражений при ГР. Например, доказано, что обычная фундоскопия имеет ограниченную дополнительную ценность при ГР из-за значительных различий между наблюдателями. Более того, фундоскопия может быть не подходящей для выявления незначительных изменений. Маэстри и соавт. сравнили использование прямой офтальмоскопии с использованием микроденситометрического метода при оценке сосудистой вазоконстрикции с выраженностью в виде отношения артериовенозного диаметра (AVR). Их исследование показало, что полуавтоматизированная микроденситометрия более полезна при диагностике ранних сосудистых изменений, чем стандартная офтальмоскопия. Высокая надежность этого метода обусловлена минимальной межнаблюдательной и внутринаблюдательной изменчивостью.

В последнее время достигнут значительный прогресс в области визуализации внутренних структур глаза. Теперь можно наблюдать не только крупные сосуды сетчатки, но и проникнуть глубже до уровня капилляров. Внедрение адаптивной оптики (АО) для сетчатки и оптической когерентной томографии (ОКТ) предоставило ученым улучшенные данные о изменениях сосудов сетчатки. Это особенно важно для наблюдения микроциркуляции в сетчатке для прогнозирования сердечно-сосудистого риска. Благодаря этим новым методам визуализации можно тесно мониторить прогресс поражений, так как это позволяет выполнять виво наблюдение за сосудами. Спектральная доменная ОКТ (SD-OCT) обеспечила более быстрое сканирование, более плотное обследование и трехмерное изображение. Исследование с использованием анализа SD-OCT на группе из 119 пациентов, из которых 56 имели гипертонию, показало, что в хронической стадии (I и II степень по KWB) это точный, воспроизводимый и удобный метод для оценки диаметра центральной артерии сетчатки (CRA), диаметра центральной венкулы сетчатки (CRV) и отношения CRA/CRV (AVR). Кроме того, SD-OCT продемонстрировал более тесную корреляцию этих измерений с ухудшением остроты зрения, чем классификация KWB, из-за наличия подсетчаточной жидкости (SRF) у пациентов с тяжелой гипертонией (САД >180 мм рт. ст. или ДАД >110 мм рт. ст.). В своем исследовании Ан и соавт. также предложили новую классификацию гипертензивной ретинопатии на основе ОКТ-данных, включающую 3 степени: легкая до умеренной, злокачественная без SRF и злокачественная с SRF. SD-OCT также полезен для мониторинга уменьшения слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) и центральной макулярной толщины при IV степени гипертонической ретинопатии. Результаты Сингапурского малайского глазного исследования подчеркивают связь между уменьшением диаметра артериол и венул и утолщением RNFL, даже после исключения пациентов с глаукомой. Данные из другого исследования предполагают, что оценка SD-OCT должна быть добавлена к стандартной оценке гипертензивной ретинопатии у пациентов с системной гипертонией для ранней диагностики гипертонической макро- и микроорганных повреждений (HMOD).

ОСТА обеспечивает быструю и безвредную оценку микроциркуляции сетчатки. Микроваскулярные изменения в сетчатке и хориоиде оцениваются на основе параметров, таких как плотность сосудов (VD), площадь фовеальной безасосудистой зоны (FAZ) и сосудистая сеть радиальной перипапиллярной капилляр (RPC). Оценка капилляров сетчатки была эффективной при диабетической ретинопатии, и её использование при гипертензивной ретинопатии также может быть эффективным. Это позволяет выявлять даже незначительные различия в структуре капилляров, которые могут быть ранними маркерами ишемии и гипоксии, до того как произойдут изменения в артериолах и венулах. Более того, недавние исследования с анализом ОСТА показывают, что плотность сосудов в SVP снижается в группе гипертензивных пациентов с неадекватным контролем артериального давления. Кроме того, снижение плотности сосудов сетчатки и хориоиды тесно связано со стенозом коронарных артерий и их ветвей, делая ОСТА эффективным и безвредным методом для измерения и выявления ранних стадий ИБС, что может снизить вероятность развития инфаркта миокарда. Также разумно проводить одновременный анализ SD-OCT и ОСТА. В отличие от SD-OCT, ОСТА не может измерять диаметр сосудов сетчатки, но предоставляет оценку гемодинамики и плотности сосудистого кровотока сетчатки. Такаяма и соавт. выразили необходимость в внедрении новой классификационной системы, основанной на использовании ОСТА и измерении сосудистой сети хориоиды в близости к фовее, которая также снижается при артериальной гипертензии. Они продемонстрировали, что

изменения в SVP, площадь FAZ, плотность капилляров и толщина внутреннего сетчатки происходили в группе гипертензивных пациентов без гипертензивной ретинопатии. Как было упомянуто ранее, незначительные изменения в сосудистой сети могут развиваться до начала гипертензии. Это подразумевает, что увеличение частоты контроля с помощью ОСТА может быть полезным для наблюдения за изменениями в сосудистой сети сетчатки и её толщиной в группе пациентов с риском развития гипертонии.

Адаптивная оптика (АО) для изображения сетчатки является еще одним важным инструментом для точной визуализации сосудистой сети сетчатки. С разрешением менее 2 мкм она улучшила качество изображений сетчатки и помогла в оценке клеточных и субклеточных деталей, таких как состояние эндотелиальных клеток и незаметные утечки жидкости [90]. Использование этой техники позволяет непосредственно измерять толщину стенок сосудов сетчатки (VW) и диаметр просвета (LD). Полуавтоматизированный метод измерения параметров сосудов имеет низкую внутринаблюдательную изменчивость. Еще одним эффективным параметром сосудов является отношение стенки к просвету (WLR), которое можно измерить, объединив АО с сканирующей лазерной офтальмоскопией. Увеличение WLR, которое происходит при гипертонии, обусловлено снижением LD и утолщением стенки артериол. Это используется для выявления незаметных микрососудистых изменений сетчатки, наблюдаемых в процессе раннего ремоделирования. Его важность расширяется далее, так как увеличение WLR коррелирует не только с возрастом и более высоким индексом массы тела (ИМТ), но также с ранней стадией гипертонической макро- и микроорганных повреждений (HMOD). Более широкое использование АО для изображения сетчатки будет существенным в поиске новых механизмов изменений сосудов, связанных с гипертонией. Оно уже улучшило наше понимание значения изменений на уровне капилляров для перфузии.

Исследователи S. Akbar и коллеги изучали воздействие артериальной гипертензии и на глазное дно. Они разработали автоматизированную систему, которая может анализировать частоту сердечных сокращений (ЧСС) и состояние сетчатки при гипертонии. Особое внимание уделялось артериовенозному соотношению и отеку диска зрительного нерва на изображениях сетчатки. Гипертония может вызывать различные изменения на сетчатке, такие как извитость сосудов, наличие твердых экссудатов, ватообразных очагов, кровоизлияний и отека диска зрительного нерва, что может влиять на остроту зрения. Исследователи представили новую автоматизированную систему для классификации ГР, которая использует гибридные функции и поддерживается векторной машиной, применяемой в медицинской практике.

Эта система включает два модуля: сосудистый анализ, который определяет артериовенозное соотношение, и анализ области головки диска зрительного нерва, который выявляет его отек на изображениях глазного дна. Для первого модуля был использован набор гибридных характеристик в сочетании с методом векторной машины и базовым радиальным ядром для оценки артериовенозного соотношения. Второй модуль анализирует головку диска зрительного нерва для выявления признаков отека. Первый модуль показал среднюю точность на уровне 95%, в то время как второй модуль достиг средней точности 96%. Эта новейшая система позволяет анализировать состояние сосудов сетчатки, состояние сосудов головки диска зрительного нерва и связывать их с частотой сердечных сокращений (ЧСС).

В 2014 году А. Triantafyllou и соавторы проводили исследование ангиоретинопатии, вызванной высоким АД, и его взаимосвязь с жесткостью сосудистой стенки у пациентов с

нормальным давлением и ранними проявлениями гипертонии. Это объясняется тем, что изменения в микро- и макроциркуляции характерны для продолжительной гипертонии, но недостаточно исследований обращены к анализу этих изменений на ранних этапах ГР. Для оценки диаметра сосудов сетчатки, включая центральную артерию сетчатки (ЦАС), веноулярный эквивалент и артериовенозное соотношение (AVR), были использованы фотографии глазного дна без расширения зрачков. Артериальную жесткость определяли, измеряя скорость пульсовой волны (PWV) и индекс аугментации аорты (AIx). Это исследование впервые показало связь между количественными изменениями на сетчатке и увеличенной жесткостью артерий на ранних стадиях ГБ. Нарушение микро- и макроциркуляции при гипертонии является динамичным и взаимосвязанным процессом, проявляющимся на самых ранних этапах. Учитывая важность как сужения артериол сетчатки, так и жесткости артерий с точки зрения риска заболеваний сердечно-сосудистой системы, определение сочетанных микро- и макрососудистых изменений может иметь важное значение при оценке состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с ГБ.

Guedri и соавторы, исследуя диаметр сосудов при ГР, использовали современный компьютерный метод. Суть этого метода заключается в измерении диаметра кровеносного сосуда на изображении сетчатки. Предложенный метод включает этапы сегментации по порогу и разрежения, за которыми следует определение характерной точки на сетчатке в соответствии с алгоритмом Дугласа — Пьюкера. Затем производится определение контуров сосуда, и для вычисления диаметра используется формула Херона.

McDonald предложил новый подход в изучении ГР, исследуя мРНК, рецепторы эндотелина и их антагонисты. В этой работе отмечены клинические и гистологические изменения на сетчатке, такие как гиалинизация артерий сетчатки, увеличение толщины васкулярной базальной мембраны, сужение артериол сетчатки, некроз стенок артериол, закрытие капилляров сетчатки, появление ватных пятен на сетчатке, дегенерация гладких мышц и нарушение гематоретинального барьера. Несмотря на связь между системным повышением давления и ГР, точный патогенез этого заболевания остается малоизученным.

Zou и его коллеги выполнили обширное исследование сосудов глазного дна при ГР в случае АГ, несмотря на то, что симптомы гипертонии были описаны в медицинской литературе еще с 1859 года. Для оценки изменений в глазном дне у пациентов с АГ, в 1939 году Кейт, Вагенер и Баркер предложили классификацию, включающую в себя 4 стадии: 1) умеренное общее сужение артерий сетчатки; 2) стадия 1 плюс аномальное расположение сосудов и их узкие перетяжки; 3) стадия 2 плюс присутствие экссудатов, ватных пятен и кровоизлияний в форме пламени; 4) стадия 3 плюс отек диска зрительного нерва.

В настоящее время интерес к клиническим аспектам гипертонии сохраняется, и Zou с соавторами представили новую артериально-венозную классификацию (AVC), придающую особое значение центральной линии сосуда. Осевая линия сосуда выделяется после предварительной обработки сегментации сосудов и определения местоположения оптического диска на снимке глазного дна. Затем производится анализ области интереса (ROI) сосудов сетчатки. Каждый пиксель на осевой линии рассматривается как локальный признак, и анализ выполняется с использованием матрицы совпадения уровня серого (GLCM) и адаптивного локального двоичного паттерна (A-LBP) с использованием схемы максимальной релевантности и минимальной избыточности (mRMR). Для артериально-венозной классификации применяется алгоритм с функциональной оценкой "К ближайшего соседа" (FW-KNN). Экспериментальные

исследования на базе данных DRIVE и INSPIRE-AVR показали высокую точность классификации - соответственно 88,65% и 88,51%.

Параллельно этому исследованию, испанские ученые в том же году представили данные по микро- и макроциркуляции сетчатки, полученные с использованием автоматической ретинографии при ГР. Эти данные коррелируют с результатами ультразвукового исследования сонных артерий. На основе этих данных была разработана новая медицинская технология, названная "веб-интеграцией" (Wivern), которая может быть применена в многопрофильных медицинских центрах для анализа микро- и макроциркуляции. Этот инструмент позволяет управлять клинической информацией в нескольких медицинских специальностях, таких как неврология и офтальмология. Каждое исследование предоставляет автоматический анализ, включая ретинографию, ультразвук сонных артерий и мониторинг артериального давления, и обеспечивает автоматический расчет для оценки сердечно-сосудистых рисков. Приложение Wivern позволяет проводить междисциплинарные исследования сосудистой сети.

Значимость гипертонической хориоретинопатии. Гипертоническая ретинопатия и хориоретинопатия служат индикаторами гипертонических изменений в других частях организма. Признаки легкой гипертонической ретинопатии, включая общее и фокальное сужение артериол, "медные" обручи и сужение артериовенозного перехода, были связаны с коронарными заболеваниями, инсультами и нарушением функции почек. Исследование Ибараки по здоровью населения показало, что легкая гипертоническая ретинопатия является фактором риска для сердечно-сосудистой смертности, независимым от других факторов риска для сердечно-сосудистых заболеваний. Для пациентов с легкой гипертонической ретинопатией многовариативные коэффициенты опасности для общей сердечно-сосудистой смертности составили 1,23–1,24 для мужчин и 1,12–1,44 для женщин, а коэффициенты опасности для общей смертности от инсульта составили 1,31–1,38 для мужчин и 1,30–1,70 для женщин.

Признаки умеренной гипертонической ретинопатии, включая кровоизлияния в сетчатке, хлопья из хлопка, жесткие эксудаты и микроаневризмы, еще более тесно связаны с увеличенным риском смерти от сердечно-сосудистых причин. Исследование ARIC показало, что признаки умеренной гипертонической ретинопатии ассоциированы с двух- до четырехкратно повышенным риском возникновения инсульта, независимо от других факторов риска, включая долгосрочное повышение артериального давления, курение и уровень липидов. Это исследование также показало, что после учета существующих факторов риска умеренная гипертоническая ретинопатия связана с двукратно повышенным риском сердечной недостаточности. Хабиб и соавт. установили, что более высокая степень гипертонической ретинопатии значительно связана с более высокой ангиографической тяжестью коронарных артериальных заболеваний по оценке синтаксического индекса.

Гипертоническая хориоретинопатия более характерна для молодых пациентов с резкими повышениями артериального давления и связана с неблагоприятным прогнозом при невыявленной терапии. Она наблюдается при состояниях, таких как злокачественная гипертензия, преэклампсия, эклампсия, острое или хроническое почечное заболевание, стеноз почечной артерии и рак надпочечника. Эти состояния являются медицинскими срочными случаями, требующими немедленного лечения.

В настоящее время наблюдается увеличение числа исследований в области гипертонической ретинопатии. Большинство из них направлены на более глубокое понимание

патогенеза этого заболевания. Одно исследование указало на то, что эндотелины, группа вазоконстриктивных веществ, производимых эндотелиоцитами, могут вызвать повреждение барьера между кровью и сетчаткой (BRB). Это в основном вызвано активацией рецепторов эндотелина А и В (ETRA и ETRB) эндотелином 1 (ET-1). Стимуляция этих рецепторов способствует сосудистым протечкам и стимуляции VEGF и активируется в модели гипертонии и диабета у животных. Кроме того, антагонисты этих рецепторов доказали свою способность уменьшать васкулярное повреждение и неоваскуляризацию, а также проявлять защитное действие на BRB. Кроме того, уровень плазменного ET-1 повышен при гипертонической ретинопатии. Важно дальше исследовать роль неоваскуляризации в гипертонической ретинопатии, так как это может помочь достичь дополнительного терапевтического эффекта. Направленное воздействие на агенты, способствующие неоваскуляризации, такие как фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор, выделяемый пигментным эпителием (PEDF), гепатоцитарный фактор роста (HGF), ангиопоэтины и фактор роста фибробластов (FGF), может быть перспективным. Исследования на крысиной модели гипертонических осложнений беременности, предэклампсии, подтвердили связь между высоким АД, РААС и повышенным уровнем пропроангиогенных факторов, таких как VEGF и PEDF. В предэклампсии наблюдается массовая дисфункция эндотелия, которая также вызывает незначительное сужение сосудов сетчатки. Протеомный анализ стекловидного тела может помочь определить вовлечение этих факторов в патогенез гипертонической ретинопатии, благодаря его близкому расположению к поврежденной сетчатке. Одной из сложностей этого метода может быть небольшой размер образца.

Концентрация мочевой кислоты в сыворотке (СМК) является независимым фактором риска для артериальной гипертонии. Как показало большое исследование на китайском населении, она также связана с гипертонической ретинопатией. Повышенный уровень СМК может привести к повреждению эндотелиальных клеток. Кроме того, дополнительное повышение артериального давления может оказать негативное накопительное воздействие на микроциркуляцию и может быть посредником в сосудистых повреждениях. Возможно, что снижение уровня СМК может снизить риск развития гипертонической ретинопатии. Другое вещество, маринобуфагенин, которое является биомаркером солевой чувствительности и увеличивается с употреблением соли, было обнаружено в связи с уменьшением дилатации микроваскулярных артерий сетчатки у молодых нормотензивных взрослых. Кроме того, повышенные уровни маринобуфагенина показали способность способствовать повреждению эндотелия и предотвращать снижение артериального давления ночью, что является физиологическим процессом.

Генетическое тестирование также может предоставить новые данные. Проводились попытки выявить гены, ответственные за диаметр сетчатых сосудов. На данный момент было выявлено 8 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) для диаметра CRVE и 2 ОНП для диаметра CRAE. Дополнительные исследования их роли в микроциркуляторных заболеваниях могут объяснить предрасположенность к нарушениям микроциркуляции. Кроме того, было показано, что полиморфизмы ALK-1 и эндоглина являются факторами риска сердечно-сосудистых событий. Как ALK-1, так и эндоглин являются рецепторами фактора роста трансформирующего бета1 (TGF- β 1), который имеет значение в регуляции артериального давления и в васкулярной гомеостазе. Кроме того, было доказано, что TGF- β 1 участвует в разрушении базальной мембраны капилляров, служащей опорой для эпителиоцитов.

Большое внимание уделяется вопросам воспаления и его связи с повреждением микроциркуляции сетчатки. Особое внимание уделяется роли LMP10, каталитической субъединицы протеасомы, индуцированной интерфероном- γ , обладающей трепсиноподобной активностью. Ang II может вызвать увеличение уровня этой субъединицы, и исследования на модели мыши и у людей показали, что ее уровень и активность увеличиваются в сетчатке при гипертонии. Более того, удаление LMP10 снижает увеличение проницаемости сосудов сетчатки, ремоделирование и воспаление. Ингибирование этой субъединицы может быть потенциальным лекарственным средством. Другая субъединица протеасомы, b5i, играет существенную роль в развитии гипертонической ретинопатии в модели мыши с гипертонией. Субъединица b5i снижает устойчивость ассоциированного с ней белка AT1R (ATRAP), который обычно ингибирует развитие ретинопатии, вызванной AT1R. Удаление b5i смягчило увеличение толщины сетчатки, вызванное Ang II, воспаление, оксидативный стресс и ремоделирование. Переизбыток этой субъединицы, напротив, усиливает эти эффекты. Другое исследование на мышинной модели гипертонии показало, что G-белок связывающий рецептор 174 (GPR 174) играет важную роль в регуляции иммунной и воспалительной реакции. Удаление гена, кодирующего этот белок, вызвало снижение проницаемости сосудов и оказало защитное воздействие на сетчатку. Последнее исследование предложило гликопротеины ацетилсалициловой кислоты (GlycA) как новый маркер хронического и накопительного воспаления. Высокие уровни GlycA были связаны с более широким диаметром венул и более узким артериальным диаметром. Связь между GlycA и гипертонической ретинопатией предстоит исследовать.

Литература:

1. Жалалова Д.З., Махкамова Д.К. Мультикомпонентный подход к диагностике изменений сетчатки при артериальной гипертензии Журнал «Проблемы биологии и медицины» – 2021. №5 С – 205-211.
2. Жалалова Д.З., Махкамова Д.К. ОКТ- ангиография при оценке сосудистого русла сетчатки и хориоидеи Журнал «Проблемы биологии и медицины»– 2021. №6 С – 211-216.
3. Zhalalova D.Z. The content of endothelin and homocysteine in blood and lacrimal fluid in patients with hypertensive retinopathy Web of Scientist: International Scientific Research Journal Volume 3, ISSUE 2, February-2022, C. 958-963
4. Zhalalova D.Z. Modern aspects of neuroprotective treatment in hypertensive retinopathy Web of Scientist: International Scientific Research Journal Volume 3, ISSUE 2, February-2022, C. 949-952
5. Zhalalova D.Z. Development of classification criteria for neuroretinal ischemia in hypertension Web of Scientist: International Scientific Research Journal Volume 3, ISSUE 2, February-2022, C. 972-978
6. Жалалова Д.З. Классификационные критерии изменений сосудов сетчатки при артериальной гипертензии Журнал «Проблемы биологии и медицины» – 2022. №1 С – 50-53.
7. Жалалова Д.З. Диагностические критерии оптической когерентной томографии с функцией ангиографии при ишемических заболеваниях органа зрения на фоне артериальной гипертензии Журнал «Проблемы биологии и медицины» – 2022. №5 С – 73-78
8. Жалалова Д.З. Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции в слезной жидкости у пациентов с артериальной гипертензией Журнал «Биомедицина ва амалиёт». Тошкент - 2022, Том № , №. С.
9. Жалалова Д.З. ОКТ-ангиография в оценке ретинальной и хореоретинальной микроциркуляции у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией Международный офтальмологический конгресс ИОС Ташкент 2021, С 95-96

10. Жалалова Д.З. Современные аспекты нейропротекторного лечения при гипертонической ретинопатии Журнал ТМА – 2022. № 4 С 84-87

CENTRAL-ASIAN
STUDIES